

腔内修复与单纯药物治疗稳定 Stanford B 型主动脉夹层近中期死亡率 Meta 分析

庞毅恒 朱继金 桂春 黄彦

【摘要】 目的 系统评价 Stanford B 型动脉夹层患者行腔内修复和单纯药物治疗近中期死亡率的关系。方法 全面检索 MEDLINE、EMBASE、Cochrane 图书馆、中国知网数据库、万方全文数据库和中国生物医学数据库国内外发表的关于胸主动脉腔内修复和药物治疗 Stanford B 型主动脉夹层研究文献, 抽提不同治疗方法近中期死亡率数据, 运用 Stata 11.0 软件进行 Meta 统计分析。结果 共纳入 12 篇研究, 1 797 例 Stanford B 型主动脉夹层患者入选(腔内修复组 610 例, 药物治疗组 1 187 例)。Meta 分析结果显示, 30 d 死亡率腔内修复组与药物组差异无统计学意义[OR=0.58, 95% CI (0.20, 1.68), P=0.315]; 1 年死亡率两组差异无统计学意义[OR=1.01, 95% CI (0.47, 2.16), P=0.978]; 2~3 年死亡率两组差异无统计学意义[OR=1.16, 95% CI (0.72, 1.88), P=0.540]; 4~5 年死亡率两组差异无统计学意义[OR=1.34, 95% CI (0.74, 2.44), P=0.334]。结论 当前的数据表明行胸主动脉腔内修复治疗稳定 Stanford B 型主动脉夹层的患者与未行介入的单纯药物治疗相比, 近中期死亡率差异无统计学意义。对于 Stanford B 型主动脉夹层患者行介入治疗最佳时机的选择需更多的大型临床随机对照试验进一步研究。

【关键词】 药物治疗; 死亡率; Meta 分析; Stanford B 型动脉夹层; 腔内修复

Systematic review of short and middle-term mortality of Stanford B thoracic aortic dissection by endovascular aortic repair versus medical therapy Pang Yiheng*, Zhu Jijin, Gui Chun, Huang Yan.

*Department of Cardiology, The First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530023, China

Corresponding author: Huang Yan, Email: huangyangx@163.com

【Abstract】 Objective To compare the short and middle-term mortality of thoracic endovascular aortic repair (TEVAR) with medical therapy in Stanford B thoracic aortic dissection. **Methods** A search was performed to identify all studies of TEVAR versus medical therapy for descending thoracic aortic dissection in MEDLINE, EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials on The Cochrane Library, and CNKI Database, WANFANG full-text Database, the China Biological Medicine Database. Data from comparative studies of TEVAR versus medical therapy of the descending aorta were combined through meta-analysis by Stata 11.0 software. **Results** Twelve studies involving 1 797 patients of thoracic aortic dissection were included (TEVAR: 610, MEDICAL: 1 187). In comparative studies, all cause mortality at 30 dissection TEVAR versus MEDICAL had no significant difference[OR=0.58, 95% CI(0.20, 1.68), P=0.315]; All cause mortality at 1 year[OR=1.01, 95% CI(0.47, 2.16), P=0.978], all cause mortality at 2-3 years[OR=1.16, 95% CI(0.72, 1.88), P=0.540], and all cause mortality at 4-5 years [OR=1.34, 95% CI(0.74, 2.44), P=0.334] had also no significant difference. **Conclusions** Current data suggest that mortality of 30-days, 1-year, 2 to 3 years, 4 to 5 years between TEVAR and MEDICAL in Stanford B aortic dissection patients exist no significant difference, however it is necessary that more large-scale clinical randomized controlled trials will be employed to test conclusion.

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2014.14.025

基金项目: 国家自然科学基金(81160021)

作者单位: 530023 南宁, 广西医科大学第一附属医院心血管内科(庞毅恒、朱继金、桂春); 广西疾病预防控制中心(黄彦)

通讯作者: 黄彦, Email: huangyangx@163.com

【Key words】 Drug therapy; Mortality; Meta-analysis; Stanford B thoracic aortic dissection; TEVAR

主动脉夹层(aortic dissection)是指血液由主动脉内膜破口进入主动脉中层,使主动脉管腔呈现出真假两腔的病理状态,该病起病较急,病情凶险,是一种严重威胁人类健康的疾病。它的分型主要依据夹层内膜裂口的解剖位置和夹层累及的范围。用得较为广泛的分型有1965年DeBakey等提出的三型分类法(I型:主动脉夹层累及范围自升主动脉到降主动脉甚至到腹主动脉;II型:主动脉夹层累及范围仅限于升主动脉;III型:主动脉夹层累及降主动脉,如向下未累及腹主动脉者为IIIA型;向下累及腹主动脉者为IIIB型)及1970年Stanford大学的Daily等提出的Stanford分型方法(Stanford A型相当于DeBakey I型和II型,Stanford B型相当于DeBakey III型)。近年来,随着腔内血管外科技术的发展,人们发现Stanford的分型与临床手术方法关系越来越密切,因此,Stanford分型已成为最主要的方式。对于主动脉夹层的治疗主要有:外科手术、胸主动脉腔内修复(thoracic endovascular aortic repair, TEVAR)和药物治疗三种,而稳定Stanford B型主动脉夹层的治疗选择究竟采取保守药物治疗还是腔内隔绝术尚未达成共识,有学者认为应首选药物治疗,因为与单纯药物治疗随访结果相比,腔内隔绝术并不能改善患者的预后^[1],但随着介入治疗技术的发展,许多研究表明在血管重塑(扩大真腔,缩小假腔)等许多方面,腔内修复优于单纯药物治疗^[2]。因为该病病情凶险、发病率较低、且涉及伦理问题,目前前瞻性随机对照试验较少,文献多为回顾性观察研究,本文旨在就现有的国内外对照研究,参照MOOSE、STROBE分析报告规范^[3]对两种治疗方法近中期的死亡率进行系统评价。

资料与方法

参照MOOSE、STROBE分析报告规范^[3],预先制订了检索策略和纳入标准抽提数据,对提取的数据运用Stata 11.0软件进行异质性检验,合并,Meta回归,亚组分析,结果用森林图和数值表格列出。

一、纳入与排除标准

1. 文献纳入标准:(1)研究对象为稳定的Stanford B型主动脉夹层患者;(2)研究中包括有腔内修复和单纯药物治疗两种方法;(3)病例数

至少要为10例以上;(4)观察指标至少包括30 d死亡率、1年死亡率、2~3年死亡率、4~5年死亡率中一项;(5)对于同一作者或机构发表的数据重复的文献,选最新的一篇;如最新一篇没有需要的观测指标时,选有该项指标发表的最后一篇文章。

2. 文献剔除标准:(1)累及升主动脉夹层和动脉弓的患者;(2)对象为马方综合征患者的研究;(3)资料不完整或无法提取数据的研究。

二、证据来源和检索策略

1. 检索数据库:外文数据库有Medline; Embase; Cochrane Database of Systematic Reviews; Cochrane Central Register of Controlled Trials (Cochrane临床对照试验注册资料库)。中文数据库有:中国知网全文数据库(包括中国博士学位论文全文数据库和中国优秀硕士学位论文全文数据库);中国生物医学文献数据库;万方全文数据库。专业网站有:www.trials central.org, www.controlled-trials.com。检索时间范围:2000~2013年。

2. 文献检索策略:检索包括自由词和主题词检索,检索策略根据每个不同的数据库做适当组合和调整。英文数据库的检索词:Thoracic Aortic Aneurysm, Thoracic Aortic Disease, DeBakey III, Stanford B, Endovascular Aortic Repair, TEVAR, stent graft, medical therapy, conservative treatment。中文数据库的检索词:主动脉夹层,腔内修复,药物治疗,保守治疗。

完成最初的搜索后,阅读文献题目与摘要,对于可能的相关研究参考文献进行追踪扩展查阅。对于所有可能符合的研究文献,检索全文,并仔细阅读全文,严格按照纳入与剔除标准筛选出所有纳入本研究的文献。

三、文献质量评价

两个研究者独立提取文献资料,在资料提取过程中,如有争议,通过协商解决。对于纳入研究的质量评价采用Cochrane Handbook 5.0推荐使用的偏倚风险表(risk of bias table)来进行文献质量评估。具体包括以下六个方面:(1)随机分配方法(adequate sequence generation);(2)隐蔽分组(allocation concealment);(3)对研究对象、治疗方案实施者、研究结果测量者或统计人员采用盲

法 (blinding); (4) 结果数据的完整性 (incomplete outcome data addressed); (5) 选择性报告研究结果 (selective outcome reporting); (6) 其他偏倚 (other bias)。

四、数据提取和临床结果定义

对于纳入的研究提取以下数据。基本信息: 第一作者, 发表年份, 病例数, 研究类型、国别、发表状态; 试验的基本情况: 两组患者的基线情况、干预措施; 观察指标: 30 d 死亡率、1 年死亡率、2~3 年死亡率、4~5 年死亡率。如临床试验文献的资料不全, 尽可能与原作者联系获取。遇不同意见由第 3 方仲裁。临床结果的定义, 大多数采用研究者原来提供的定义。死亡: 定义为无论何种原因导致的死亡。

五、统计学分析

对 TEVAR 和药物治疗两组患者基线特征(包括年龄, 性别, 吸烟史, 慢性阻塞性肺疾病, 糖尿病, 高血压)进行权重合并分析, 测量是否存在严重的差异, 对由于选择偏倚导致的潜在差异进行评价。

本研究涉及的疗效指标包括: 30 d 死亡率, 1 年死亡率, 2~3 年死亡率, 4~5 年死亡率。文献数据以 Stata 11.0 软件包进行 Meta 分析, 对于二分类变量, 汇总统计优势比 (OR), 95% 可信区间 (confidence interval, CI) 为疗效分析统计量; 对于连续计量资料, 汇总统计采用加权均数差 (weighted mean differences, WMD) 和 95% CI。

计算每项结果事件的 I^2 探讨整个试验的异质性, $I^2 > 50\%$ 表示异质性高, 用 Stata 11.0 软件包进行 Meta 回归来探讨影响死亡率的异质性来源。因

为单个的偶然机会是不能解释整个试验异质性的百分数^[4-5], 因此除了建立单协变量 Meta 回归模型外, 有必要建立多单协变量交互作用的回归模型。

根据研究设计类型(包括单中心的、多中心研究、注册试验研究和随机对照临床研究), 主动脉病理(退化性动脉瘤, 夹层, 创伤, 破裂和壁间出血/穿透主动脉溃疡)及试验的国别(国内或国外研究)进行亚组分析。通过漏斗图评估发表偏倚, 并做 EGGER 回归测试^[6]。

结 果

一、检索结果

初检文献 1 683 篇, 阅读题目及摘要后, 排除综述、不符合纳入标准、重复文献 1 664 篇, 剩下 19 篇进一步仔细查阅全文。其中 1 篇无法提取必要的信息, 1 篇缺少比较被排除, 1 篇博士论文用英文在期刊上发表, 删除博士论文, 同一机构重复文献排除 4 篇, 最终纳入 12 个研究包括 1 797 例患者。筛选流程如图 1。

二、纳入文献基本资料 and 患者基线特征

本文共纳入研究 12 项, 这 12 篇文献发表在 2005~2010 年间, 纳入研究患者总例数为 1 797 例。其中同一研究机构 (INSTEAD) 随机对照试验 2 篇, 非随机对照研究 10 篇 (其中 2 篇为多中心, 其余的为单中心)。以上研究均描述了详细具体的研究方法且基本相同, 纳入标准基本相同, 统计结果除了 P 值还给出了可信区间, 结局指标客观, 除一篇文献提到失访率为 21% 外, 其余文献 < 10%。纳入文献基本资料见表 1。

表 1 纳入文献的基本资料

作者	病例数	行 TEVAR(例)	国别	研究时间 (年)	发表时间 (年)	研究类型	30 d 死亡率	1 年 死亡率	2~3 年 死亡率	4~5 年 死亡率
Nienaber 等 ^[7]	140	72	德国	2003~2005	2010	随机对照	NT	+	NT	NT
Chemelli-Steingruber 等 ^[8]	88	38	奥地利	1996~2008	2010	非随机对照	+	+	+	+
Fattori 等 ^[9]	456	66	意大利	1996~2005	2008	非随机对照	+	NT	NT	NT
Tsai 等 ^[10]	249	32	美国	1996~2003	2006	非随机对照	+	+	+	NT
Garbade 等 ^[11]	130	46	德国	2000~2008	2010	非随机对照	NT	+	+	+
Dick 等 ^[12]	87	15	瑞士	2000~2005	2010	非随机对照	+	NT	NT	+
Nienaber 等 ^[13]	140	72	德国	2003~2005	2009	随机对照	NT	NT	+	NT
Zeesan 等 ^[14]	57	45	美国	2002~2010	2010	非随机对照	+	NT	NT	NT
Dialetto 等 ^[15]	56	28	意大利	1999~2004	2005	非随机对照	+	+	+	+
李中华 ^[16]	53	28	中国	2008~2010	未发表	非随机对照	+	+	NT	NT
李鑫 ^[17]	163	93	中国	2005~2009	未发表	非随机对照	+	+	NT	NT
Hu 等 ^[18]	178	75	中国	2002~2008	2011	非随机对照	+	+	NT	NT

注: NT: 文献未提及; +: 文中有记录

表2 纳入患者基线特征

组别	性别(%)	年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	吸烟(%)	高血压(%)	慢性阻塞性肺疾病(%)	糖尿病(%)
腔内修复组	77.88	60.8±11.9	28.35	80.64	10.42	10.99
药物组	71.45	61.7±10.6	33.8	77.57	13.5	8.28
<i>P</i> 值	0.029	0.068	0.235	0.094	0.284	0.184

将纳入研究的两组患者男性构成比、年龄、吸烟史、高血压、慢性阻塞性肺疾病、糖尿病数据权重统计分析, 结果见表2。除男性构成比有统计学差异外, 其余项的基线特征不具有统计学差异。

三、文献质量评价

根据 Cochrane Handbook 5 推荐使用的偏倚风险表 (risk of bias table) 来进行文献质量评估。12 篇文献中仅有一篇研究^[11]报道了随机分组, 但未具体描述随机序列产生的方法, 其余研究均未采用随机分配, 有发生中度选择性偏倚的可能; 12 篇文献均无一研究采用隐蔽分组和采取盲法, 因此有发生中度选择性偏倚的可能。

四、统计学分析结果

(一) 30 d 死亡率

共纳入 8 个研究, 5 个为国外的研究, 3 个为国内, 涉及 1 138 例患者。行腔内修复发生终点事件人数为 18 人 ($n=388$), 未行腔内修复单纯药物治疗的患者 ($n=750$) 发生终点事件的人数为 56 人。

1. 异质性分析: 对纳入研究的 8 个研究进行异质性检验, $Chi^2=15.25$, $df=7$, $I^2=54.1\%$, 说明有较高的异质性。

2. 30 d 死亡率 Meta 分析: 8 个研究 30 d 死亡率合并采用随机效应模型, 效应量 $OR=0.58$, 95% CI 为 (0.20, 1.68), 两组比较差异无统计学意义 ($P=0.315$), 见森林图 2。

3. Meta 回归分析: 分别以 8 个研究发表的年度、患者数、发表国别以及单治疗方法患者数小于 15 人为单协变量, 以 30 d 死亡率 OR 为效应量建立哑变量 Meta 回归模型, 运用最大拟然法进行分析。年度回归模型: $P=0.140$, 方差分量 $\tau^2=0.8716$; 患者数回归模型: $P=0.609$, 方差分量 $\tau^2=1.631$, 发表国别哑变量 Meta 回归模型: $P=0.170$, 方差分量 $\tau^2=0.9161$, 单治疗方法患者数小于 15 人哑变量 Meta 回归模型: $P=0.755$, 方差分量 $\tau^2=1.694$ 。以上结果表明这个单协变量回归模型不是导致异质性的主要原因。

四个协变量一起构建了多协变量 Meta 回归模

型, 构建模型的 $I^2=0$, 方差分量 $\tau^2=0$, 表明这四个协变量的交互回归模型是导致异质性的主要原因。2 篇未发表硕士论文及 Zeeshan 的研究为一组, 建立哑变量 Meta 回归模型, 结果 $I^2=0$, 方差分量 $\tau^2=0$ 。表明该分组协变量对异质性的贡献是 100%。

4. 30 d 死亡率 Meta 亚组分析: 以构成异质性的组别 (未发表两篇硕士论文及 Zeeshan 等^[14]的研究为一组 group2, 其余研究为一组 group1) 进行 Meta 亚组分析, 森林图如图 3。在亚组 group1, 异质性检验 $I^2=0$, 说明这 5 篇文献的同质性好。合并的 OR 为 1.37, 95% CI 为 (0.70, 2.68), 差异无统计学意义 ($P=0.359$)。在亚组 group2 中异质性 $I^2=0$, 说明这 3 篇文献的同质性好, 合并的 OR 为 0.09, 95% CI 为 (0.02, 0.35), 有统计学差异 ($P=0.001$)。

(二) 1 年死亡率

1. Meta 分析: 纳入文献中共有 8 篇文献记录有行 TEVAR 后和单纯药物治疗 1 年内患者死亡数。共涉及 1 045 例患者, 其中行腔内修复发生事件的人数为 34/409 人, 未行腔内修复单纯药物治疗的患者 (638 人) 发生事件的人数为 62 人。合并采用随机效应模型, 效应量 OR 为 1.01, 95% CI 为 (0.47, 2.16), 两组比较差异无统计学意义 ($P=0.978$), 见森林图 4。

2. 1 年死亡率亚组分析: 在 1 年死亡率亚组分析中, 2 篇未发表硕士论文为亚组 group1, 其余的研究为亚组 group0。group0 的异质性 $I^2=0$, 说明这 6 篇文献的同质性好。合并的 OR 为 1.62, 95% CI 为 (0.94, 2.78), 差异无统计学意义。在亚组 group1 中异质性检验 $I^2=33.4\%$, 有低度异质性, 合并的 OR 为 0.13, 95% CI 为 (0.02, 0.75), 有统计学意义 (图 5)。

(三) 2~3 年死亡率

纳入文献中有 5 篇文献记录有行 TEVAR 后 2~3 年内患者死亡数, 共有 645 例患者入选, 异质性检验 $I^2=0.00\%$, 各研究间同质性较好。结果显示: 2~3 年死亡率腔内修复组为 16.3% (34/208),

药物组为 18.5% (81/437), 合并 *OR* 值为 1.16, 95% *CI* (0.72, 1.88), 差异无统计学意义 ($P=0.540$, 图 6)。

(四) 4~5 年死亡率

纳入文献中有 4 篇文献记录共 348 例患者有 5 年内死亡率, 异质性检验 $I^2=9.3\%$, 各研究间同质性较好。结果显示: 4~5 年死亡率腔内修复组为 28.1% (34/121), 药物组为 22.5% (51/227), 合并 *OR* 值为 1.34, 95% *CI* (0.74, 2.44), 差异无统计学意义 ($P=0.334$), 森林图见图 7。

五、文献发表偏倚

Begg 秩相关法对报道有 1 年死亡率的研究进行发表偏倚评估 (图 8), 结果显示: 调整统计量 z 值 = 0.87, $Pr > |z| = 0.386$ (continuity corrected), $0.386 > 0.05$ 说明无统计学意义。通过 EGGER 回归测试 (图 9), 结果显示: bias 的 $t = -1.15$, $P = 0.295 > 0.05$, 且 bias 的 95% *CI* 为 (-6.466 393, 2.338 25), 图中截距线段横跨 0 点, 说明无统计学意义。

讨 论

系统评价是将多个同类研究进行鉴别、质量评价, 将多个医学研究进行合成统计学分析, 以得出这些研究中的干预措施是否有效的研究方法。对于系统评价和 Meta 分析结果的证据强度, 主要取决于其纳入研究的设计方案及其实施质量高低, 因此纳入随机对照试验 (RCT) 进行的系统评价的证据强度最高^[19]。然而, 由于实施条件涉及医学伦理及疾病特征等原因, 很多重要疾病研究不能实现随机化和隐藏分配来观察对象接受不同的干预措施、安慰剂或暴露量前后发生的变化和差异, 而且对于死亡率这样的客观测量指标是否使用盲法对测量结果将不会产生影响^[20]。这类研究现有的资料文献多为观察性研究, 如横断面研究、病例对照研究、回顾性对照研究或队列研究等。这些观察性研究在医学研究中占很大的比例, 也提供了许多重要的信息, 近年来观察性研究的 Meta 分析越来越多, 并呈逐年增多的趋势^[21], 已成为流行病学研究中的重要部分。当然, 对于观察性的系统评价也是有其局限性的, 主要是原始研究潜在的偏倚对暴露效果的单一合并统计量的计算可能造成误导。

本文研究的降主动脉夹层疾病是心血管病的最为凶险的疾病之一, 自然病程死亡率很高, 经过治疗能明显降低死亡率, 但各种手段孰优孰劣仍然

缺乏足够的证据。对于稳定的该病患者现在最主要的治疗方案仍然是用药物严格控制血压为主。在手术治疗方面, 1998 年美国人 DAKE 开创了 TEVAR 治疗的先河, 近年来有取代传统开发式手术的趋势。经全面查阅文献, 关于稳定 Stanford B 主动脉夹层治疗的 RCT 研究仅有 1 个机构, 其他都为观察性研究。为了最大地获取现有的关于稳定 Stanford B 主动脉夹层 TEVAR 和单纯药物治疗的疗效, 我们选择以美国疾病预防控制中心 (Centers for Disease Control and Prevention, CDC)、牛津大学等单位的流行病学家和统计学家组成的流行病学观察性研究 Meta 分析方法学组 (Meta-analysis of Observational Studies in Epidemiology, MOOSE Group) 提供的方案^[2,22], 将所有这些文献进行观察性研究系统评价。

关于结果数据的完整性, 观察指标为客观指标 (死亡率), 不存在测量偏倚, 且资料完整, 而仅有一研究失访率为 21%^[23], 其余小于 10%, 并有对于失访的病例采取意向性分析, 故这 12 项研究均判定为低风险偏倚; 这 12 项研究没有选择性报告结果判定为低风险偏倚; 经基线资料的分析, 在患者性别比上两组存在统计学差异, 其余基本相似, 因此在其他偏倚来源方面有发生低度选择性偏倚的可能。

本文中, 在分析发表偏倚时主要应用了 Begg 秩相关法, 它是由 Begg 等在 1994 年提出的基于 Kendall's tau 的秩相关检验, 它为漏斗图的直接统计学模拟, 属于一种定量的方法; 而 Revman 软件进行的发表偏倚主要通过漏斗图来识别可能存在的偏倚, 主观性比较强, 是一个定性的方法。Egger 等通过运用线性回归的方法来检验漏斗图的对称性, 认为该统计效能比 Begg 秩相关法大, 因此文中我们用两种方法进行发表性偏倚, 结果均提示没有统计学意义。但是 Begg 等认为该检验对 Meta 分析中纳入 75 个以上的研究有相当大的检验效能, 对于纳入 25 个研究的有中等检验效能, 在纳入研究少于 20 个时, Begg 秩相关法和 Egger 回归法识别发表性偏倚的敏感性均较差^[24]。因此本文虽然结果显示没有发表偏倚, 但由于纳入的文献数较少, 结论仅作为参考。

在对多项原始研究的结果合并分析时, 各项研究之间所存在的差异, 称之为异质性, 主要来源分为两类^[25]。由于本研究为观察性系统评价, 各个研

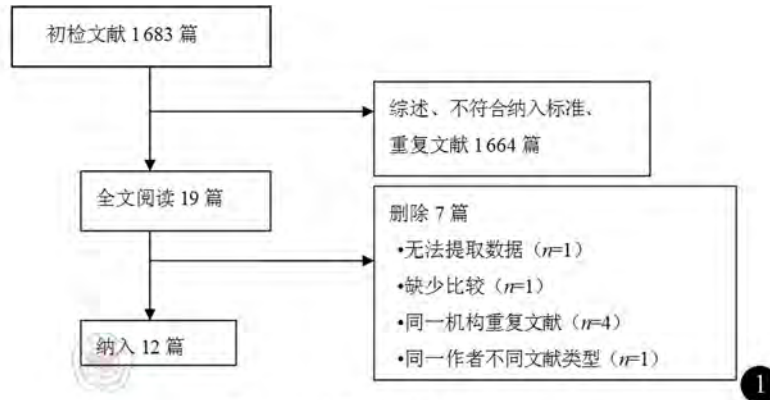


图1 文献筛选和纳入过程

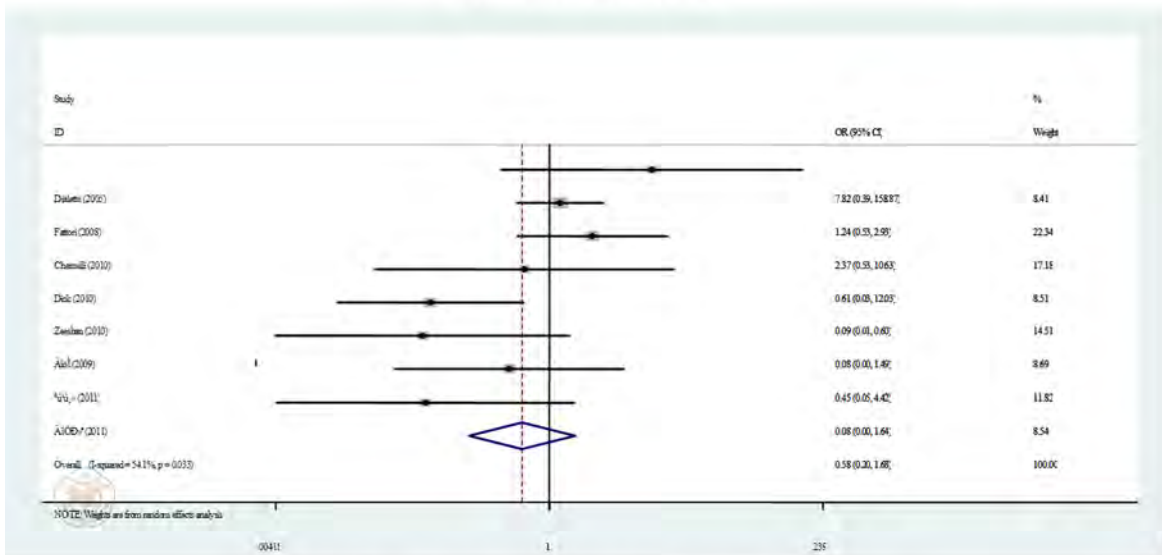


图2 腔内修复和单纯药物治疗30 d死亡率森林图

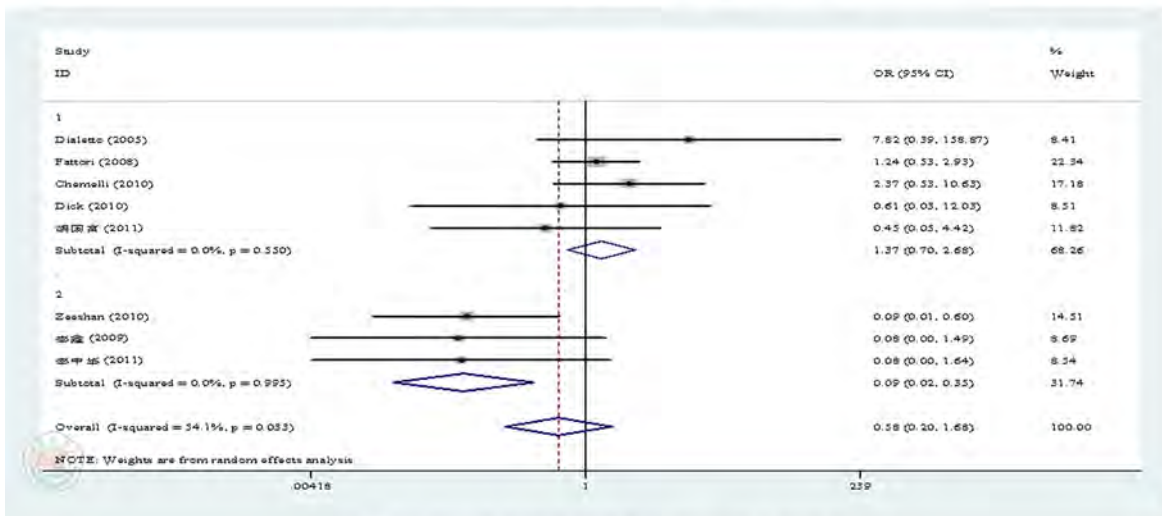


图3 腔内修复和单纯药物治疗30 d死亡率亚组分析

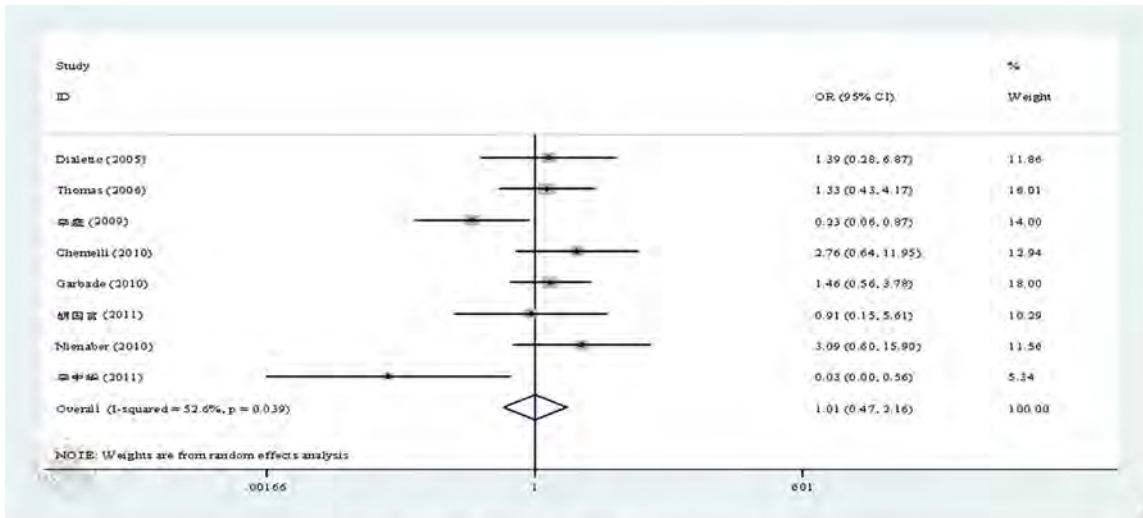


图4 腔内修复和单纯药物治疗1年死亡率森林图

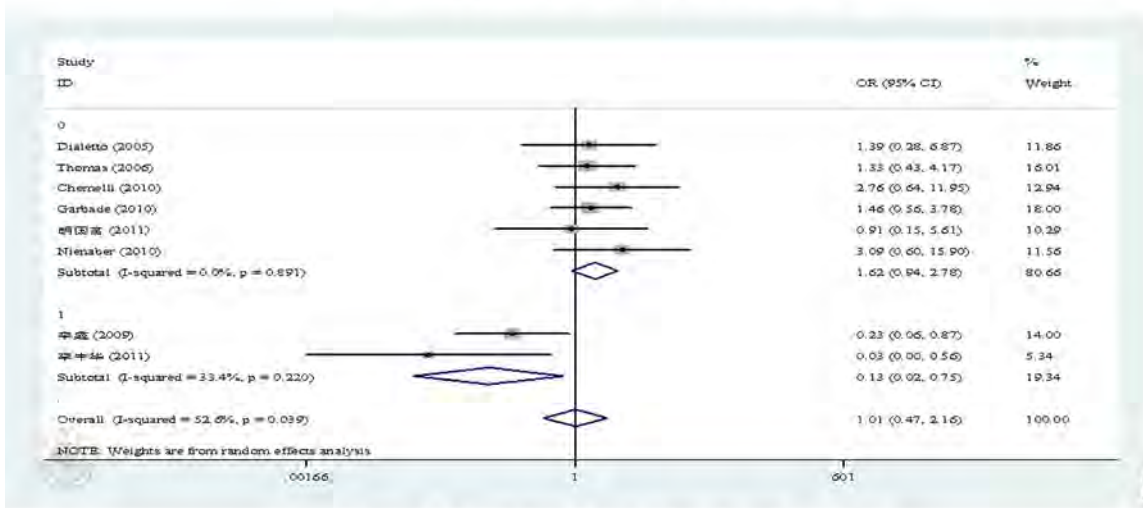


图5 腔内修复和单纯药物治疗1年死亡率亚组分析

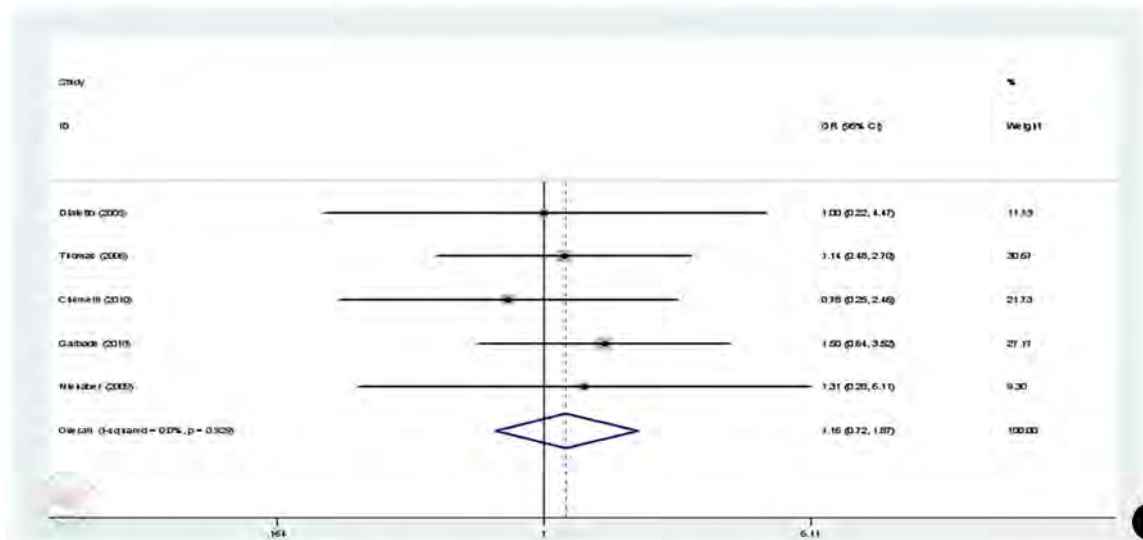


图6 腔内修复和单纯药物治疗2~3年死亡率森林图

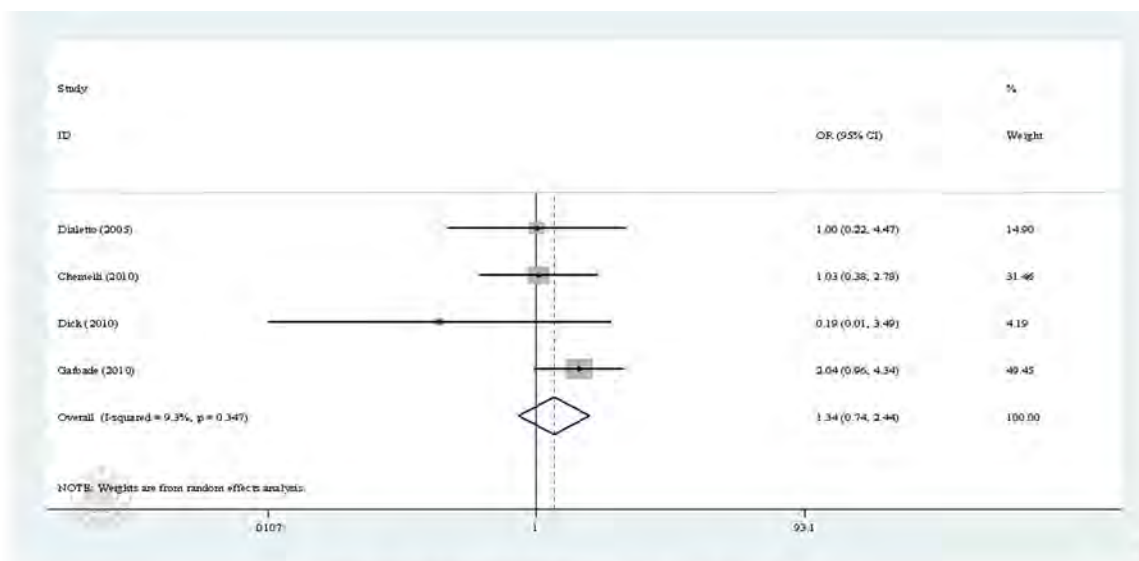


图7 腔内修复和单纯药物治疗5年死亡率森林图

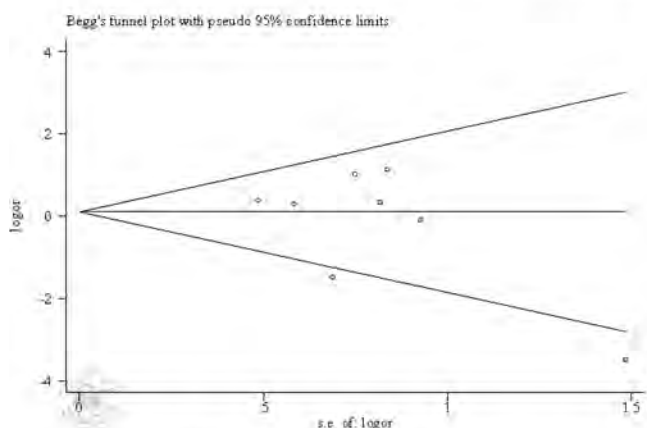


图8 Begg秩相关法分析发表偏倚

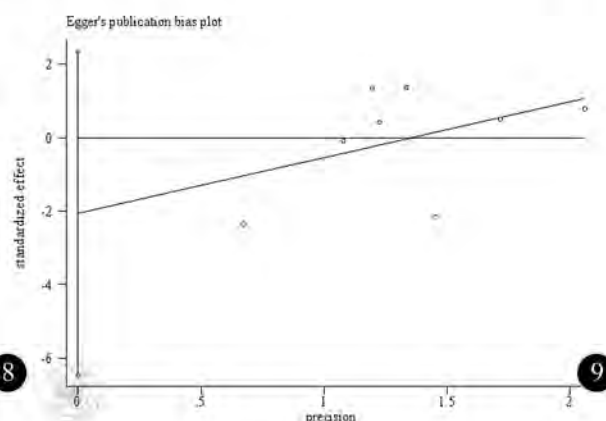


图9 Egger回归测试图

究的设计、研究对象的干预措施及研究对象的随机性都会存在差异,因此我们将这些可能存在的异质性进行分析评价和处理。异质性的识别目前使用较为广泛的方法为 Q 检验法^[26],本研究中,采用计算每项结果事件的 I^2 进行探讨试验的异质性。 I^2 是描述研究间变异占总变异(含研究间变异及抽样误差)的百分比, $I^2 = [(Q - df) / Q] \times 100\%$, I^2 值越大,异质性也越高^[27]。在本文中, $I^2 > 50\%$ 表示异质性高,30 d死亡率和1年死亡率的 I^2 分别为54.1%和52.6%,说明存在高的异质性。对于存在的异质性,本文采用Meta回归分析方法^[28-29],探讨某研究特征等协变量对Meta分析中合并效应的影响,以试图明确各研究间异质性的来源,并按不同设计方案、研究质量、发表年代或者某亚类研究对象将数据分成更小的单元,进而在各亚组内进行比较分析以减小异质性对分析结果的影响。经Meta

回归我们可以发现文献的类型对本研究的异质性是有较大的影响的,比如在纳入的文献中,李中华和李鑫^[20-21]这2篇硕士研究生学位论文和其他文献有大的差异。因此在对30 d死亡率的亚组分析时,将2篇硕士论文及Zeeshan^[14](它们对异质性的影响大,方差分量 τ^2 由1.1154降到0)归为1个亚组group2,其余的研究为另一亚组group1,两个亚组的同质性均较好, I^2 都为0,但合并的疗效结果却不一致,group1合并的OR为1.37,95%CI(0.70, 2.68),没有统计学差异;然而group2合并的OR为0.09,95%CI(0.02, 0.35)是有统计学意义的,说明TEVAR较药物治疗能有效地降低30 d死亡率。但是考虑到国内的学位论文时间要求得比较急,开展课题研究不系统,其中的数据可能未作深入的分析,而Zeeshan的药物组的病例数较少,仅为12例,不具代表性,相当于group1,它们的合

并结果不可靠。

本文中探讨异质性时用的是 Meta 回归分析,但这本身是有其局限性的^[28]。本质上 Meta 回归分析是一种观察性研究,因受试者特征变量在各项试验内部可能存在较大变异,但只能被汇总为研究或试验水平的协变量进行分析,而有时汇总协变量并不能代表个体真实水平,即产生了“聚合偏倚”,特别是纳入的研究个数较少而试验特征又多,有可能出现假阳性结果。因此,在应用 Stata 进行 Meta 回归分析时,要尽可能地确保有足够的研究个数纳入回归分析,并预先设定研究过程中所要分析的协变量和选择少量的协变量。本文中协变量模型只有 8 个观察结果,不过在对分组进行 Meta 回归分析时,该模型对异质性的贡献为 100%,说明这确是统计学异质性来源。总之,要充分理解 Meta 回归分析的局限性并尽可能地避免,才能正确应用其进行分析,才能对所得的结果进行正确的解释。

治疗 Stanford B 型主动脉夹层主要有外科手术,TEVAR 和单纯药物治疗三种方法,外科手术治疗 Stanford B 型主动脉夹层截瘫发生率高达 5%~40%,死亡率高达 22.4%^[29],所以外科手术多用于有严重并发症的患者。而 TEVAR 与传统手术相比,具有疗效确切、创伤小、病死率低、并发症少、术后恢复快等优势^[30],TEVAR 治疗得到大多数国内外学者认可,已有取代传统手术的趋势,但并不是所有的 B 型主动脉夹层均能介入治疗。目前对于稳定的 Stanford B 型主动脉夹层的治疗究竟采取药物治疗还是腔内隔绝术尚未达成共识,大多数学者都认为应首选药物治疗^[1,31]。本文的合并分析也提示,腔内隔绝术与单纯药物治疗相比,近中期的死亡率差异无统计学意义,而且 TEVAR 费用高,在我国一些医院无行介入治疗的条件,且部分患者经济条件差,严格的药物管理不失为良策。

参 考 文 献

- [1] Hiratzka LF, Bakris GL, Beckman JA, et al. 2010 ACCF/AHA/AATS/ACR/ASA/SCA/SCAI/SIR/STS/SVM guidelines for the diagnosis and management of patients with thoracic aortic disease[J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2010, 55(14): e27-e129.
- [2] Chemelli-Steingruber IE, Chemelli A, Strasak A, et al. Evaluation of volumetric measurements in patients with acute type B aortic dissection—thoracic endovascular aortic repair (TEVAR) vs conservative[J]. *J Vasc Surg*, 2009, 49(1): 20-28.
- [3] Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, et al. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) group[J]. *JAMA*, 2000, 283(15): 2008-2012.
- [4] Higgins J, Thompson S, Deeks J, et al. Statistical heterogeneity in systematic reviews of clinical trials: a critical appraisal of guidelines and practice[J]. *J Health Serv Res Policy*, 2002, 7(1): 51-61.
- [5] Higgins JP, Thompson SG. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis[J]. *Stat Med*, 2002, 21(11): 1539-1558.
- [6] Egger M, Davey SG, Schneider M, et al. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test[J]. *BMJ*, 1997, 315(7109): 629-634.
- [7] Nienaber CA, Kische S, Akin I, et al. Strategies for subacute/chronic type B aortic dissection: the Investigation of Stent Grafts in Patients with type B Aortic Dissection (INSTEAD) trial 1-year outcome[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2010, 140(6): S101-S108.
- [8] Chemelli-Steingruber I, Chemelli A, Strasak A, et al. Endovascular repair or medical treatment of acute type B aortic dissection? A comparison[J]. *Eur J Radiol*, 2010, 73(1): 175-180.
- [9] Fattori R, Tsai TT, Myrmet T, et al. Complicated acute type B dissection: is surgery still the best option?: a report from the International Registry of Acute Aortic Dissection[J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2008, 1(4): 395-402.
- [10] Tsai TT, Fattori R, Trimarchi S, et al. Long-term survival in patients presenting with type B acute aortic dissection: insights from the International Registry of Acute Aortic Dissection[J]. *Circulation*, 2006, 114(21): 2226-2231.
- [11] Garbade J, Jenniches M, Borger MA, et al. Outcome of patients suffering from acute type B aortic dissection: a retrospective single-centre analysis of 135 consecutive patients[J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2010, 38(3): 285-292.
- [12] Dick F, Hirzel C, Immer FF, et al. Quality of life after acute type B dissection in the era of thoracic endovascular aortic repair[J]. *Vasa*, 2010, 39(3): 219-228.
- [13] Nienaber CA, Rousseau H, Eggebrecht H, et al. Randomized comparison of strategies for type B aortic dissection: the INvestigation of STent Grafts in Aortic Dissection (INSTEAD) trial[J]. *Circulation*, 2009, 120(25): 2519-2528.
- [14] Zeeshan A, Woo EY, Bavaria JE, et al. Thoracic endovascular aortic repair for acute complicated type B aortic dissection: superiority relative to conventional open surgical and medical therapy[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2010, 140(6 Suppl): S109-115; discussion S142-S146.
- [15] Dialetto G, Covino FE, Scognamiglio G, et al. Treatment of type B aortic dissection: endoluminal repair or conventional medical therapy? [J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2005, 27(5): 826-830.
- [16] 李中华. 稳定性 StanfordB 型主动脉夹层治疗方法的选择及主动脉夹层死亡因素分析[D]. 南宁: 广西医科大学, 2011.
- [17] 李鑫. StanfordB 型主动脉夹层 163 例临床回顾性研究[D]. 长沙: 中南大学, 2009.
- [18] Hu GF, Jin B, Zhen H, et al. Analysis of 287 Patients with Aortic Dissection: General Characteristics: Outcomes and Risk Factors in a Single Center[J]. *J Huazhong Univ Sci Technol*, 2011, 31(1): 107-113.
- [19] 李幼平, 王莉. Cochrane 协作网 21 世纪展望[J]. *中国循证医学杂志*, 2001, 1(1): 10-11.
- [20] 杨克虎. 系统评价指导手册[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2010: 342.
- [21] Stroup DF, Thacker SB, Olson CM, et al. Characteristics of meta-analyses related to acceptance for publication in a medical

- journal[J]. J Clin Epidemiol, 2001, 54(7): 655-660.
- [22] Blettner M, Sauerbrei W, Schlehofer B, et al. Traditional reviews, meta-analyses and pooled analyses in epidemiology[J]. IEA, 1999, 28: 1-9.
- [23] Zeeshan A, Woo EY, Bavaria JE, et al. Thoracic endovascular aortic repair for acute complicated type B aortic dissection: superiority relative to conventional open surgical and medical therapy[J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2010, 140(6): S109-115.
- [24] Sterne JA, Egger M, Smith GD. Investigating and dealing with publication and other biases in meta-analysis[J]. BMJ, 2001, 323(7304): 101-105.
- [25] 张博恒, 赵耐青. Meta分析中的统计方法[M]. 2版. 北京: 科学出版社, 2002: 29.
- [26] Hackshaw AK, Law MR, Wald NJ. The accumulated evidence on lung cancer and environmental tobacco smoke[J]. BMJ, 1997, 315(7114): 980-988.
- [27] 魏丽娟, 董惠娟. Meta分析中异质性的识别与处理[J]. 第二军医大学学报, 2006, 27(4): 449-450.
- [28] Thompson SG, Higgins JP. How should meta-regression analyses be undertaken and interpreted? [J]. Stat Med, 2002, 21(11): 1559-1573.
- [29] Bozinovski J, Coselli JS. Outcomes and survival in surgical treatment of descending thoracic aorta with acute dissection[J]. Ann Thorac Surg, 2008, 85: 965-971.
- [30] Cheng D, Martin J, Shennib H, et al. Endovascular Aortic Repair Versus Open Surgical Repair for Descending Thoracic Aortic Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Comparative Studies[J]. J Am Coll Cardiol, 2010, 55(10): 986-1001.
- [31] 胡国富. 287例主动脉夹层单中心回顾性研究[D]. 武汉: 华中科技大学, 2011.
- (收稿日期: 2014-05-05)
(本文编辑: 戚红丹)

庞毅恒, 朱继金, 桂春, 等. 腔内修复与单纯药物治疗稳定 Stanford B型主动脉夹层近中期死亡率 Meta分析 [J/CD]. 中华临床医师杂志: 电子版, 2014, 8(14): 2678-2687.

